铁死亡相关机制及其在肿瘤治疗中的应用

邵诗涵[1]，邱暑婷[1]，李愉[1]，张盈盈[1]，曹月佳[1]，狄春红[2]，谭晓华[1*]

（1. 杭州师范大学公共卫生学院，杭州 311121；2. 杭州师范大学附属医院，杭州 310015）

摘要：铁死亡(Ferroptosis)是一种依赖于铁和活性氧的调节性细胞死亡(Regulated cell death, RCD)，主要特征是细胞内脂质过氧化物堆积，与细胞凋亡、坏死和自噬不同。研究发现，铁死亡与肿瘤细胞密切相关，可以通过诱导肿瘤细胞铁死亡来提高治疗药物对肿瘤的治疗效果。本文就铁死亡的发生机制、铁死亡与肿瘤相关研究的最新进展进行总结，以期为进一步认识铁死亡与肿瘤之间的机制提供参考，为相关疾病的治疗提供新思路、新靶点。

关键词：铁死亡；肿瘤细胞；机制；应用

Mechanisms related to ferroptosis and its application in cancer treatment

Shihan Shao[1], Shuting Qiu[1], Yu Li[1], Yingying Zhang[1], Yuejia Cao[1], Chunhong Di[2], Xiaohua Tan[1]*

1.School of Public Health, Hangzhou Normal University, Hangzhou, Zhejiang, 311121, China;

2.Affiliated Hospital of Hangzhou Normal University, Hangzhou, Zhejiang, 310015, China

*Corresponding author, E-mail: xiaohuatan@hznu.edu.cn

Abstract: Ferroptosis is a type of regulated cell death (RCD) dependent on iron and reactive oxygen species, which is mainly characterized by the accumulation of intracellular lipid peroxides and is different from apoptosis, necrosis and autophagy. It has been found that iron death is closely related to tumor cells, and the therapeutic effect of therapeutic drugs on tumors can be improved by inducing iron death in tumor cells. In this paper, we summarize the mechanism of iron death and the latest progress of iron death and tumor-related studies, with the aim of providing reference for further understanding of the mechanism between iron death and tumors, and providing new ideas and targets for the treatment of related diseases.

Key words: ferroptosis; tumor cells; mechanism; application

---

[1] 基金项目：国家自然科学基金面上项目(81772168)；浙江省自然科学基金项目(LY23H190001)；杭州师范大学研究生科研创新推进项目(2022HSDYJSKY240）

*通讯作者：谭晓华，email：xiaohuatan@hznu.edu.cn

1. 简介

癌症是世界上每个国家主要死因和提高预期寿命的主要障碍。根据由国际癌症研究机构编制的“GLOBOCAN 2020”报告，2020 年全球预计有 1930 万新发癌症病例和近 1000 万癌症死亡病例。癌症发生的比例在日益增加，已经严重威胁到人类的生命健康[1, 2]。

细胞死亡可以分为意外细胞死亡(Accidental cell death, ACD)和调节性细胞死亡(Regulated cell death, RCD)。ACD 是一种不受控制的细胞死亡过程，由外部或内部物理和化学的意外刺激触发，这些伤害刺激超出了细胞的可调节能力，从而导致细胞死亡的发生。RCD 涉及效应分子参与的信号级联反应，具有独特的生化特征、形态特征和免疫学特征等，RCD 可以根据不同的分子机制，分为细胞凋亡、坏死性凋亡、细胞焦亡、铁死亡、依赖性细胞死亡、溶酶体依赖性细胞死亡等[3]。

近年来，相关临床研究表明，铁死亡(Ferroptosis)在多种肿瘤的发生发展机制及临床治疗运用中具有重要的研究意义，因此，本文就铁死亡的发生机制、铁死亡与肿瘤相关研究的最新进展进行总结，以期为进一步认识铁死亡与肿瘤之间的机制提供参考，为相关疾病的治疗提出新思路、新靶点。

2.铁死亡概念

2012 年首次提出“铁死亡”这一概念，是一种由铁依赖的脂质过氧化物过量积累引起的调节性细胞死亡方式[4]。铁死亡在细胞形态和功能上明显不同于坏死、凋亡、焦亡和自噬，它不具有典型坏死的形态学特征，如细胞器的肿胀和细胞膜的破裂，也不具有传统细胞凋亡的特征，如细胞收缩、染色质凝聚、核仁消失、凋亡小体的形成和细胞骨架的分解。与细胞焦亡不同，铁死亡不会形成炎症小体。与自噬相反，铁死亡不会形成经典的封闭双层膜结构的自噬体[4-6]。

2.1 形态特征

在形态学上，铁死亡主要发生在线粒体中，表现为线粒体明显萎缩、双层膜密度增加、外膜破裂以及线粒体嵴减少或消失[4, 7]，但细胞膜保持完整，细胞核大小正常，染色质无浓度变化[4, 8, 9]。

2.2 生化性质

铁死亡主要生化特征是细胞内氧化还原稳态的失衡和脂质过氧化物的堆积。细胞内谷胱甘肽(glutathione, GSH)耗竭和谷胱甘肽过氧化物酶 4(Glutathione peroxidase 4, GPX4)活性降低，脂质过氧化物不能通过 GPX4 催化的还原反应代谢，Fe^{2+}以芬顿(Fenton)反应方式氧化脂质，导致脂质过氧化物积累，产生大量活性氧(Reactive oxygen species, ROS)，增加细胞的氧化损伤，导致铁死亡[4, 7, 9]。丙二醛(Malondialdehyde, MDA)和 4-羟基壬烯醛(4-Hydroxynonenal, 4-HNE)是脂质过氧化的主要副产物，可作为脂质过氧化的主要指标进行检测[10]。

2.3 遗传特征

从遗传学上讲，铁死亡是由多个基因调控的生物学过程。Dixon 等人研究通过定制阵列 shRNA 文库扰乱线粒体基因功能，发现六个高置信度基因在发生铁死亡时有显著变化[4]。一些参与脂质代谢的基因也被认为是铁死亡的生物标志物，比如前列腺素过氧化物合酶 2(Prostaglandin endoperoxide synthase 2, PTGS2)，它是前列腺素生物合成的关键酶[11]，还有长链脂酰辅酶 A 合成酶 4(Long-chain acyl-CoA synthetase 4, ACSL4)，是一种增强膜磷脂中多不饱和脂肪酸(Polyunsaturated fatty acid，PUFA)含量的酶，磷脂易发生氧化反应导致铁死亡[12, 13]。

3.铁死亡相关分子机制

3.1 铁过载与铁死亡

铁是生物体中不可或缺的重要元素，对于维持正常细胞稳态至关重要。它在许多生化过程中扮演着辅助因子的角色，并参与了多个重要的生理过程，包括氧运输、电子传递、DNA 合成和细胞增殖所需的酶促反应等[14]。铁离子一般以亚铁(Fe^{2+})或三价铁(Fe^{3+})的氧化形式存在，缺铁会导致细胞生长停滞和死亡，相反，过量铁和“游离”活性铁是有毒的[15]。有研究发现，在铁过载的情况下，过量的游离铁会通过钙通道进入心肌细胞，使 ROS 增加，与铁超负荷心肌病(Iron overload cardiomyopathy, IOC)发展相关[16]。另有研究揭示，心肌细胞中过量的铁已被证明可以通过细胞膜中磷脂过氧化物(Phospholipid hydroperoxides,

PLOOH)的积累从而诱导铁死亡[17]。

过量的铁可通过两种机制促进脂质过氧化的积累：一种通过铁依赖的芬顿反应促进 ROS 过量产生，即细胞内过量的 Fe^{2+}会与过氧化氢反应，生成羟自由基和 ROS，ROS 的累积将促进脂质过氧化物的生成；另一种通过激活铁依赖的酶，比如脂氧合酶(Lipoxygenase, LOX)和细胞色素 P450 还原酶(Cytochrome P450 reductase, POR), LOX 是含铁酶，可以促进脂质过氧化物的产生，从而诱发铁死亡[18, 19]，POR 介导脂质过氧化的具体机制尚不清楚，但 POR 可能会促进 Fe^{2+}和 Fe^{3+}之间的循环[20, 21]。因此，使用铁螯合剂(例如去铁胺)[22]和抗氧化剂(例如α-生育酚、丁基化羟基甲苯和β-胡萝卜素)[23]，可以有效减少细胞内游离铁，有效抑制铁死亡。

3.2 脂质过氧化与铁死亡

PUFA 是膜脂质过氧化的主要底物，所以 PUFA 的丰度和定位决定了细胞中发生的脂质过氧化程度，从而决定了铁死亡的程度。游离的 PUFA 必须酯化成磷脂并通过 ROS 氧化成脂质过氧化物，才能传递铁死亡信号，尤其是花生四烯酸(Arachidonic acid, AA)和肾上腺酸(Adrenic acid, AdA)最容易发生过氧化，破坏脂质双层从而影响细胞膜的功能。脂质组学研究表明，含有 AA 或 AdA 的磷脂酰乙醇胺(Phosphatidylethanolamine, PE)是诱导细胞铁死亡的关键磷脂。

ACSL4 和溶血磷脂酰基转移酶 3(Lysophosphatidylcholine acyltransferase 3, LPCAT3)是参与 PE 生物合成和重塑的两种关键酶[24]，影响 PUFA 的跨膜特性。ACSL4 可导致细胞膜中 PUFA 的富集，催化游离的 AA/AdA 与辅酶 A(Coenzyme A, CoA)发生反应，形成 AA/AdA-CoA[25]。LPCAT3 促进 PUFA 与磷脂结合，催化 AA/AdA-CoA 和膜 PE 的生物合成，形成 AA/AdA-PE，最后由 LOX 催化氧化为脂质过氧化物。因此，抑制 ACSL4 和 LPCAT3 会耗尽脂质过氧化的底物，在一定程度上抑制铁死亡[11, 26]。相反，补充 AA/AdA 或其他 PUFA 会增加细胞铁死亡的敏感性。在 LOX 的催化下，PUFA-PE 作为铁死亡信号，进一步发挥氧化作用，并最终诱导铁死亡。氧化攻击发生在 AA/AdA-PE 上，而不是通过预氧化的游离脂肪酸重新酯化成磷脂，外源 AA/AdA-PE-OOH 才会导致细胞铁死亡[19]。

减少细胞内 LOX 的含量能够抑制 PUFA 的堆积，进而抑制铁死亡。不同的 LOX 在介导脂质过氧化反应以产生 AA/AdA-PE-OOH 的过程中，具有环境依赖性作用。在不同肿

瘤细胞中发挥主要作用的 LOX 亚型(ALOX5、ALOX12、ALOXE3、ALOX15、ALOX15B 等)也不同，例如：ALOX5、ALOXE3、ALOX15 和 ALOX15B 诱导 BJeLR、HT1080 和 PANC1 等肿瘤细胞系[19, 27, 28]发生铁死亡，而 ALOX15 和 ALOX12 在非小细胞肺癌衍生的 H1299 细胞中介导 p53 诱导铁死亡发挥作用[29]。

3.3 抗氧化防御与铁死亡

发生铁死亡的细胞，在细胞保护方面有多重维度的抗氧化的防护机制，构成了一个综合性的抗氧化防御网络，包括一些抗氧化蛋白，例如过氧化物还原酶(Peroxiredoxins, PRDX)家族[30]，硫氧还蛋白(Thioredoxin, TXN)[31]。此外，抗氧化防御网络中还包括以下几种主要途径，氧化损伤和抗氧化保护的平衡是调控铁死亡机制的核心。

3.3.1 经典 SLC7A11/GSH/GPX4 途径

Xc^-系统是存在于细胞膜上的 Na^+依赖性胱氨酸-谷氨酸逆向转运体，广泛分布于磷脂双分子层中。胱氨酸和谷氨酸通过 Xc^-系统以 1:1 的比例交换进出细胞，进入细胞的胱氨酸被还原为半胱氨酸，生成 GSH，GPX4 将 GSH 转化为氧化型谷胱甘肽(Oxidized glutathione, GSSG)，并将 PLOOH 还原为相应的醇(PLOH)，抑制 GPX4 活性会导致脂质过氧化物的积累，造成铁死亡。

Xc-系统由两个亚基组成，轻链亚基 SLC7A11 和重链亚基 SLC3A2，其中 SLC7A11 的功能是导入胱氨酸[32]。SLC7A11 的表达或活性受多种因素调节，比如受到核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor-erythroid 2-related factor 2,Nrf2)的正调控[33]，Nrf2 可以调节细胞抗氧化反应并减轻亲电和氧化应激，敲低 Nrf2 基因会增强铁死亡[5]。SLC7A11 受 p53 的负调控[34]。Erastin、柳氮磺胺吡啶(Sulfasalazine, SAS)、索拉非尼(Sorafenib, SRF)等 Xc^-系统抑制剂也可诱导脂质过氧化，从而导致铁死亡[35]。总体而言，抑制 SLC7A11 是诱导铁死亡最关键的上游机制之一。

GSH 是一种活性三肽，由谷氨酸、半胱氨酸和甘氨酸缩合形成，作为一种重要的抗氧化剂，GSH 可以用于治疗肝脏疾病、肿瘤、白内障和衰老疾病等，抑制 GSH 合成和利用是诱导铁死亡的经典方法[20]，例如，丁硫氨酸硫酸亚胺(L-buthionine-sulfoximine, BSO)抑制谷氨酸-半胱氨酸连接酶(Glutamate-cysteine ligase, GCL)引起铁死亡[36]。

GPX4 是保持细胞内还原状态的关键物质，在铁死亡的调节中起至关重要的作用[36]。GPX4 的表达或活性受硒和 GSH 的控制，硒可以通过硒半胱氨酸残基提高 GPX4 的抗铁死亡能力，在转录水平上，硒通过转录因子 AP-2(Transcription factor AP-2 gamma, TFAP2C)和特异性蛋白 1(specificity protein 1, SP1)诱导 GPX4 表达上调，可预防与铁死亡相关的脑出血[37]。GPX4 的主要抑制剂包括 RSL3、FIN56 和 DP12 等，可诱导铁死亡[4]。

3.3.2 FSP1/CoQ 途径

为了寻找独立于 SLC7A11/GSH/GPX4 途径抑制铁死亡的潜在因素，Doll 等人研究发现，黄素蛋白凋亡诱导因子线粒体相关 2(Apoptosis-inducing factor mitochondria-associated 2, AIFM2)过表达可以在很大程度上消除 GPX4 抑制诱导的铁死亡，并将其更名为铁死亡抑制蛋白 1(Ferroptosis suppressor protein 1, FSP1)[38, 39]。同样 Bersuker 等人发现 FSP1 作为一种新型铁死亡抑制因子，通过 GPX4 非依赖性机制诱导其作用[28]。FSP1 作为 NADPH 依赖性氧化还原酶，可将辅酶 Q_{10}(Coenzyme Q_{10}, CoQ_{10})转化为其还原型辅酶 Q_{10}(Coenzyme Q_{10}-H_2, CoQ_{10}-H_2)，CoQ_{10}-H_2 可作为抗氧化剂捕获自由基以阻止脂质过氧化并抑制铁死亡[40]。在某些情况下，FSP1 通过激活膜修复机制(例如，ESCRT-III)[41]而不是其氧化还原酶功能来抑制铁死亡，可以用 FSP1 的小分子化合物特异性抑制 iFSP1 来诱导铁死亡[42]。

3.3.3 GCH1/BH4 途径

四氢生物蝶呤(Tetrahydrobiopterin, BH_4)是一种氧化还原活性辅因子，在体外表现出抗氧化特性[43]，是产生一氧化氮、神经递质和芳香族氨基酸的重要辅助因子[44, 45]。GTP 环水解酶 1(GTP cyclohydrolase-1, GCH1)是催化 BH_4 合成的限速酶。Kraft 等人发现 GCH1 过表达会选择性地阻止脂质过氧化从而抑制了铁死亡，而且 GCH1 对铁死亡的保护作用与已知的铁死亡其它途径无关[46]。此外，过表达 GCH1 的细胞似乎富含 CoQ，这也有助于 GCH1 调节铁死亡的敏感性。在铁死亡诱导剂处理的细胞中添加 BH_2 或 BH_4，由于其潜在的抗氧化清除活性，可以抑制铁死亡[46, 47]。因此，这些结果表明 GCH1/BH_4 途径作为内源性抗氧化途径，独立于 SLC7A11/GPX4 系统的机制抑制铁死亡，并且为调控肿瘤细胞提供了一个潜在新靶点。

3.3.4 DHODH/CoQ 途径

线粒体是细胞内必不可少的代谢细胞器，通过提供能量和其他代谢中间体来维持细胞生长，最新一项研究结果揭示了二氢乳清酸脱氢酶(Dihydroorate dehydrogenase, DHODH)介导的线粒体铁死亡防御机制，并提出了一种在癌症治疗中靶向铁死亡的治疗策略[48]。DHODH 对线粒体脂质过氧化和铁死亡的调节依赖于辅酶 Q（Coenzyme Q, CoQ），DHODH 是一种线粒体酶，可将二氢乳清酸(DHODH 的底物)氧化为乳清酸，同时将 CoQ_{10} 还原为 CoQ_{10}-H_2，这两个过程都发生在线粒体内膜上[49]。抑制 DHODH 可以显著增加 GPX4 低表达癌细胞的线粒体脂质过氧化水平和诱导铁死亡，但在 GPX4 高表达癌细胞仅增加对铁死亡的敏感性，因此，在 GPX4 低表达癌细胞中，DHODH 能明显保护细胞免于铁死亡[40, 48, 50]。

总之，FSP1/CoQ、GCH1/BH4 和 DHODH/CoQ 途径都独立于 SLC7A11/GSH/GPX4 经典途径，但靶向这三条途径的研究相对较少，还有待进一步探索。

4.铁死亡与肿瘤细胞

铁死亡与癌症有关，在寻找新型癌症治疗化合物的研究中发现了铁死亡的化学诱导剂，许多不同类型的癌细胞对铁死亡诱导表现出敏感性[8, 51]。肿瘤细胞的生长通常需要高铁供应，这使它们更容易受到铁死亡的影响。随着对铁死亡的深入研究，越来越多证据表明铁死亡在肿瘤发生和治疗应用中的作用很复杂，因此总结铁死亡如何影响肿瘤的发生和发展，可为肿瘤治疗提供新的潜在靶点。

4.1 铁死亡影响肿瘤的发生和发展

细胞生长和发育的全过程都会发生细胞分裂和细胞死亡，肿瘤细胞的特点是两者的异常调节，导致不受控制的增殖和复制[52]。据报道，细胞增殖率升高和细胞周期异常是由 CDKN2A、PTEN 和 TP53 等肿瘤抑制基因失活引起的[53, 54]。癌症转移被定义为肿瘤细胞从原发部位通过淋巴系统、血管或体腔扩散到远处的部位，建立局部存活的癌细胞环境，继发肿瘤持续生长。大量研究表明，在肿瘤转移过程中，各种类型 RCD 受到抑制，局部或全身治疗引起的细胞死亡可有效抑制肿瘤转移[55]。

据报道，在不同肿瘤细胞模型中，铁死亡可以抑制或促进肿瘤发生。基因工程小鼠的

胰腺肿瘤中，胱氨酸输入靶向诱导癌症选择性铁死亡[56]。然而，一些研究表明，仅半胱氨酸饥饿不足以诱导铁死亡，因为半胱氨酸和 GSH 在预防铁死亡方面具有代偿作用[57]。GSH 是否直接影响肿瘤发生需要进一步研究。在 2020 年，Ubellacker 等人发现，黑色素瘤细胞更喜欢通过淋巴系统而不是通过血液形成更多的转移，以避免铁死亡[58]。由于 GSH 和油酸水平较高，淋巴液中的游离铁较少，因此癌症转移在淋巴环境中形成可保护黑色素瘤细胞免受铁死亡，并增加其在随后通过血液转移期间的生存能力。

铁死亡可能也具有促肿瘤作用。铁死亡介导的 $KRAS^{G12D}$ 蛋白可能通过维持炎症性肿瘤微环境来促进肿瘤进展，$KRAS^{G12D}$ 蛋白被包装成外泌体，随后被巨噬细胞吸收，导致巨噬细胞极化和胰腺肿瘤生长，$KRAS^{G12D}$ 的表达水平与胰腺癌患者的不良生存率相关[59]。同时，有研究显示 GPX4 抑制剂的敏感性因癌细胞系的不同而有差别，GPX4 的高表达水平与乳腺癌患者的预后呈负相关，但在胰腺癌患者中具有良好的生存结果[60]，因此，肿瘤细胞是否对铁死亡诱导更敏感或更耐药，取决于其特定的遗传背景或者存在其它潜在机制。

4.2 铁死亡在肿瘤治疗中的应用

目前临床环境中使用的大多数抗癌药物都是基于代表性的凋亡信号通路来诱导癌细胞死亡。最近的研究表明，诱导铁死亡是一种有益且有前途的抗癌治疗策略，并为癌症治疗开辟了新的途径[61]。

4.2.1 化疗与铁死亡

化疗是恶性肿瘤最主要的治疗手段，然而肿瘤化疗期间由多种机制引起的肿瘤耐药问题是造成癌症患者化疗效果不佳的重要因素。SRF 是治疗晚期肝细胞癌(Hepatocellular carcinoma, HCC)的一线药物，然而，其使用受到获得性耐药性的限制，导致预后不良，SRF 可以通过诱导铁死亡发挥作用。金属硫蛋白-IG(metallothionein-IG, MT-IG)[62]在氧化应激中起重要作用，同时 Nrf2 的激活对于 SRF 诱导 MT-1G 的表达至关重要，MT-IG 可抑制 SRF 诱导的铁死亡，因此，抑制 Nrf2、MT-1G 可增强 SRF 的耐药性[61]。

SAS 通常用于治疗炎症性肠病和关节炎，作为 Xc^- 系统抑制剂诱导铁死亡，有助于癌症治疗，在头颈癌(Head and neck cancer, HNC)中，抑制 CDGSH 铁硫结构域 2(CDGSH iron sulfur domain2, CISD2)可导致线粒体 Fe^{2+} 增加和 ROS 积累，使癌症易受 SAS 诱导的铁死亡

影响[63]。顺铂是一种古老的抗肿瘤药物，但顺铂用于治疗癌症有一定的毒性，会引起副作用，体外和体内实验研究表明，SAS 能使顺铂耐药的 HNC 细胞对顺铂敏感。铁死亡可增强化疗药物(顺铂和多柔比星)对化疗耐药癌细胞的细胞毒性，使癌症对放疗敏感[64]。

4.2.2 免疫疗法与铁死亡

免疫疗法作为当前抗肿瘤治疗手段之一，以活化免疫系统和提高内在癌症治疗能力达到抗肿瘤效果。研究发现，免疫疗法激活的 $CD8^+$T 细胞能增强肿瘤细胞中的铁死亡特异性脂质过氧化，反过来，铁死亡的增加也有助于免疫疗法的抗肿瘤疗效。$CD8^+$T 细胞通过分泌干扰素γ和抑制细胞膜上的 Xc^-系统来诱导肿瘤细胞的铁死亡[65]。同时研究显示，在小鼠中构建 B16F10 肿瘤细胞模型，用放疗、免疫疗法或两者共同治疗肿瘤，虽然单独治疗都能控制肿瘤生长，但双重治疗在减少肿瘤生长方面比任何单一疗法更有效,联合使用时具有更大的抗肿瘤疗效[66]。

4.2.3 放射治疗与铁死亡

放射治疗(Radiotherapy, RT)主要通过电离辐射产生 ROS 和自由基来破坏化学键，并引发一系列导致 DNA 损伤的事件，从而发挥治疗作用。氧气可与自由基发生反应，使 DNA 损伤的化学成分发生稳定变化。然而，实体恶性肿瘤中的缺氧微环境会影响 DNA 损伤，导致肿瘤对放疗产生抗药性[67]。RT 能够显著增加癌细胞和肿瘤样品中 MDA 和 4-HNE 的含量，表明 RT 可以诱导脂质过氧化造成铁死亡，辐照细胞还可以使铁死亡标志基因 PTGS2 的表达增加，以及发生线粒体收缩、膜密度增加等铁死亡的形态特征变化[68]。研究显示，全乳铁蛋白(Holo-Lactoferrin, Holo-Lf)能下调缺氧诱导因子(Hypoxia-inducible factor-1 alpha, HIF-1α)的表达，改善皮下乳腺癌的缺氧微环境，并促进了辐射诱导的缺氧乳腺癌细胞发生 DNA 损伤，Holo-Lf 可以提高乳腺癌放疗的疗效[67]。在临床上，放疗一般需要与化疗、靶向治疗或免疫治疗相结合，以消除癌细胞。

4.2.4 中医疗法与铁死亡

中药(Traditional Chinese medicine , TCM)具有多靶点、多通道、结构稳定、安全性高等优点，发现多种基于中药的天然分子，如青蒿素，黄芩素和丹参，可以通过干预铁死亡进

行肿瘤治疗[69]。青蒿素属于倍半萜类，其衍生物包括双氢青蒿素(Dihydroartemisinin, DHA)、蒿甲醚、青蒿琥酯等。除了抗疟疾，青蒿素化合物还具有抗炎和抗纤维化等作用，DHA 通过激活抗存活的未折叠蛋白反应和上调 Chac 谷胱甘肽特异性γ-谷氨酰环基转移酶 1(ChaC glutathione specific γ-glutamylcyclotransferase 1, CHAC1)的表达，诱导原发性肝癌的铁死亡[69]。中药在肿瘤的治疗中可能发挥独特的作用，并通过调节铁死亡相关的途径为肿瘤的治疗提供新的思路。

4.2.5 纳米医学与铁死亡

纳米材料具有促进药物溶解、改善吸收、精确的靶向性等优势，因此，将铁死亡与纳米材料相结合来治疗癌症，可能成为一种前景广阔的抗癌疗法。最近的一项研究结合了铁死亡和光热疗法(Photothermal therapy, PTT)，即 SRF@MPDA-SPIO 纳米颗粒。在该系统中，超顺磁性氧化铁(Superparamagnetic iron oxide, SPIO)作为铁死亡的铁提供者。SRF 能够以较低的铁剂量诱导癌细胞发生铁死亡。此外，介孔多巴胺纳米粒子在激光发射下形成的热量可提供一种自适应 PTT，与铁跃迁效应相互配合。与以往简单的基于铁死亡的治疗策略相比，该系统具有良好的生物相容性[70]。

5.总结与展望

铁死亡是一种由铁依赖的脂质过氧化物过量积累引起的调节性细胞死亡方式，越来越多的研究显示铁死亡在抗癌治疗中发挥了重要作用，并显示出巨大的应用潜力。

但也存在一些问题，铁死亡诱导化合物仅对某些癌细胞有效，而对其他癌细胞无效，即不同组织细胞对铁死亡的敏感性不同，如何正确地把铁死亡用于肿瘤的治疗，亦是一个重要研究领域。另外，不同肿瘤治疗手段和铁死亡之间的发生及调节机制仍需进一步探讨和认识，对于不同手段联合应用于肿瘤治疗具有重要意义。此外，在临床上在治疗肿瘤时经常需要联合用药，但很多药物间的拮抗或协同作用尚不明确，仍需大量理论研究支撑。因此，必须仔细评估诱导铁死亡的治疗性策略，以确定最佳化合物、剂量和用药间隔时间，以及正确的肿瘤适应症，以期能更好的利用铁死亡治疗肿瘤。

参考文献：

[1] Torre L A, Siegel R L, Ward E M, et al. Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends--An Update [J] . Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2016, 25(1):16-27.

[2] Sung H, Ferlay J, Siegel R L, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries [J] . CA Cancer J Clin, 2021, 71(3):209-249.

[3] Tang D, Kang R, Berghe T V, et al. The molecular machinery of regulated cell death [J] . Cell Res, 2019, 29(5):347-364.

[4] Dixon S J, Lemberg K M, Lamprecht M R, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death [J] . Cell, 2012, 149(5):1060-1072.

[5] Xie Y, Hou W, Song X, et al. Ferroptosis: process and function [J] . Cell Death Differ, 2016, 23(3):369-379.

[6] Green D R. The Coming Decade of Cell Death Research: Five Riddles [J] . Cell, 2019, 177(5):1094-1107.

[7] Yang W S, Stockwell B R. Synthetic lethal screening identifies compounds activating iron-dependent, nonapoptotic cell death in oncogenic-RAS-harboring cancer cells [J] . Chem Biol, 2008, 15(3):234-245.

[8] Yagoda N, von Rechenberg M, Zaganjor E, et al. RAS-RAF-MEK-dependent oxidative cell death involving voltage-dependent anion channels [J] . Nature, 2007, 447(7146):864-868.

[9] Friedmann Angeli J P, Schneider M, Proneth B, et al. Inactivation of the ferroptosis regulator Gpx4 triggers acute renal failure in mice [J] . Nat Cell Biol, 2014, 16(12):1180-1191.

[10] Su L-J, Zhang J-H, Gomez H, et al. Reactive Oxygen Species-Induced Lipid Peroxidation in Apoptosis, Autophagy, and Ferroptosis [J] . Oxid Med Cell Longev, 2019, 2019(5080843.

[11] Kagan V E, Mao G, Qu F, et al. Oxidized arachidonic and adrenic PEs navigate cells to ferroptosis [J] . Nat Chem Biol, 2017, 13(1):81-90.

[12] Yuan H, Li X, Zhang X, et al. Identification of ACSL4 as a biomarker and contributor of ferroptosis [J] . Biochem Biophys Res Commun, 2016, 478(3):1338-1343.

[13] Doll S, Proneth B, Tyurina Y Y, et al. ACSL4 dictates ferroptosis sensitivity by shaping cellular lipid composition [J] . Nat Chem Biol, 2017, 13(1):91-98.

[14] Pantopoulos K, Porwal S K, Tartakoff A, et al. Mechanisms of mammalian iron homeostasis [J] . Biochemistry, 2012, 51(29):5705-5724.

[15] Muckenthaler M U, Galy B, Hentze M W. Systemic iron homeostasis and the iron-responsive element/iron-regulatory protein (IRE/IRP) regulatory network [J] . Annu Rev Nutr, 2008, 28(197-213.

[16] Gordan R, Wongjaikam S, Gwathmey J K, et al. Involvement of cytosolic and mitochondrial iron in iron overload cardiomyopathy: an update [J] . Heart Fail Rev, 2018, 23(5):801-816.

[17] Fang X, Wang H, Han D, et al. Ferroptosis as a target for protection against cardiomyopathy [J] . Proc Natl Acad Sci U S A, 2019, 116(7):2672-2680.

[18] Stockwell B R, Friedmann Angeli J P, Bayir H, et al. Ferroptosis: A Regulated Cell Death Nexus Linking Metabolism, Redox Biology, and Disease [J] . Cell, 2017, 171(2):273-285.

[19] Yang W S, Kim K J, Gaschler M M, et al. Peroxidation of polyunsaturated fatty acids by

lipoxygenases drives ferroptosis [J] . Proc Natl Acad Sci U S A, 2016, 113(34):E4966-E4975.
[20] Kuang F, Liu J, Tang D, et al. Oxidative Damage and Antioxidant Defense in Ferroptosis [J] . Front Cell Dev Biol, 2020, 8(586578.
[21] Zou Y, Li H, Graham E T, et al. Cytochrome P450 oxidoreductase contributes to phospholipid peroxidation in ferroptosis [J] . Nat Chem Biol, 2020, 16(3):302-309.
[22] Imoto S, Kono M, Suzuki T, et al. Haemin-induced cell death in human monocytic cells is consistent with ferroptosis [J] . Transfus Apher Sci, 2018, 57(4):524-531.
[23] Kajarabille N, Latunde-Dada G O. Programmed Cell-Death by Ferroptosis: Antioxidants as Mitigators [J] . Int J Mol Sci, 2019, 20(19):
[24] Yang Y, Zhu T, Wang X, et al. ACSL3 and ACSL4, Distinct Roles in Ferroptosis and Cancers [J] . Cancers (Basel), 2022, 14(23):
[25] Magtanong L, Ko P-J, To M, et al. Exogenous Monounsaturated Fatty Acids Promote a Ferroptosis-Resistant Cell State [J] . Cell Chem Biol, 2019, 26(3):
[26] Dixon S J, Winter G E, Musavi L S, et al. Human Haploid Cell Genetics Reveals Roles for Lipid Metabolism Genes in Nonapoptotic Cell Death [J] . ACS Chem Biol, 2015, 10(7):1604-1609.
[27] Wenzel S E, Tyurina Y Y, Zhao J, et al. PEBP1 Wardens Ferroptosis by Enabling Lipoxygenase Generation of Lipid Death Signals [J] . Cell, 2017, 171(3):
[28] Lin Q, Li S, Jiang N, et al. Inhibiting NLRP3 inflammasome attenuates apoptosis in contrast-induced acute kidney injury through the upregulation of HIF1A and BNIP3-mediated mitophagy [J] . Autophagy, 2021, 17(10):2975-2990.
[29] Chu B, Kon N, Chen D, et al. ALOX12 is required for p53-mediated tumour suppression through a distinct ferroptosis pathway [J] . Nat Cell Biol, 2019, 21(5):579-591.
[30] Hall A, Nelson K, Poole L B, et al. Structure-based insights into the catalytic power and conformational dexterity of peroxiredoxins [J] . Antioxid Redox Signal, 2011, 15(3):795-815.
[31] Llabani E, Hicklin R W, Lee H Y, et al. Diverse compounds from pleuromutilin lead to a thioredoxin inhibitor and inducer of ferroptosis [J] . Nat Chem, 2019, 11(6):521-532.
[32] Koppula P, Zhuang L, Gan B. Cystine transporter SLC7A11/xCT in cancer: ferroptosis, nutrient dependency, and cancer therapy [J] . Protein Cell, 2021, 12(8):599-620.
[33] Chen D, Tavana O, Chu B, et al. NRF2 Is a Major Target of ARF in p53-Independent Tumor Suppression [J] . Mol Cell, 2017, 68(1):
[34] Jiang L, Kon N, Li T, et al. Ferroptosis as a p53-mediated activity during tumour suppression [J] . Nature, 2015, 520(7545):57-62.
[35] Conrad M, Pratt D A. The chemical basis of ferroptosis [J] . Nat Chem Biol, 2019, 15(12):1137-1147.
[36] Yang W S, SriRamaratnam R, Welsch M E, et al. Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4 [J] . Cell, 2014, 156(1-2):317-331.
[37] Tang D, Chen X, Kang R, et al. Ferroptosis: molecular mechanisms and health implications [J] . Cell Res, 2021, 31(2):107-125.
[38] Doll S, Freitas F P, Shah R, et al. FSP1 is a glutathione-independent ferroptosis suppressor [J] . Nature, 2019, 575(7784):693-698.
[39] Ohiro Y, Garkavtsev I, Kobayashi S, et al. A novel p53-inducible apoptogenic gene, PRG3, encodes a homologue of the apoptosis-inducing factor (AIF) [J] . FEBS Lett, 2002, 524(1-3):163-171.

[40] Gao M, Fan K, Chen Y, et al. Understanding the mechanistic regulation of ferroptosis in cancer: the gene matters [J] . J Genet Genomics, 2022, 49(10):913-926.
[41] Dai E, Meng L, Kang R, et al. ESCRT-III-dependent membrane repair blocks ferroptosis [J] . Biochem Biophys Res Commun, 2020, 522(2):415-421.
[42] Dai E, Zhang W, Cong D, et al. AIFM2 blocks ferroptosis independent of ubiquinol metabolism [J] . Biochem Biophys Res Commun, 2020, 523(4):966-971.
[43] Kojima S, Ona S, Iizuka I, et al. Antioxidative activity of 5,6,7,8-tetrahydrobiopterin and its inhibitory effect on paraquat-induced cell toxicity in cultured rat hepatocytes [J] . Free Radic Res, 1995, 23(5):419-430.
[44] Borgese N, Aggujaro D, Carrera P, et al. A role for N-myristoylation in protein targeting: NADH-cytochrome b5 reductase requires myristic acid for association with outer mitochondrial but not ER membranes [J] . J Cell Biol, 1996, 135(6 Pt 1):1501-1513.
[45] Marshall K R, Gong M, Wodke L, et al. The human apoptosis-inducing protein AMID is an oxidoreductase with a modified flavin cofactor and DNA binding activity [J] . J Biol Chem, 2005, 280(35):30735-30740.
[46] Kraft V A N, Bezjian C T, Pfeiffer S, et al. GTP Cyclohydrolase 1/Tetrahydrobiopterin Counteract Ferroptosis through Lipid Remodeling [J] . ACS Cent Sci, 2020, 6(1):41-53.
[47] Soula M, Weber R A, Zilka O, et al. Metabolic determinants of cancer cell sensitivity to canonical ferroptosis inducers [J] . Nat Chem Biol, 2020, 16(12):1351-1360.
[48] Mao C, Liu X, Zhang Y, et al. DHODH-mediated ferroptosis defence is a targetable vulnerability in cancer [J] . Nature, 2021, 593(7860):586-590.
[49] Zhou Y, Tao L, Zhou X, et al. DHODH and cancer: promising prospects to be explored [J] . Cancer Metab, 2021, 9(1):22.
[50] Yang L, Cao L-M, Zhang X-J, et al. Targeting ferroptosis as a vulnerability in pulmonary diseases [J] . Cell Death Dis, 2022, 13(7):649.
[51] Dolma S, Lessnick S L, Hahn W C, et al. Identification of genotype-selective antitumor agents using synthetic lethal chemical screening in engineered human tumor cells [J] . Cancer Cell, 2003, 3(3):285-296.
[52] Loftus L V, Amend S R, Pienta K J. Interplay between Cell Death and Cell Proliferation Reveals New Strategies for Cancer Therapy [J] . Int J Mol Sci, 2022, 23(9):
[53] Chao D L, Sanchez C A, Galipeau P C, et al. Cell proliferation, cell cycle abnormalities, and cancer outcome in patients with Barrett's esophagus: a long-term prospective study [J] . Clin Cancer Res, 2008, 14(21):6988-6995.
[54] Robinson D R, Wu Y-M, Lonigro R J, et al. Integrative clinical genomics of metastatic cancer [J] . Nature, 2017, 548(7667):297-303.
[55] Tong X, Tang R, Xiao M, et al. Targeting cell death pathways for cancer therapy: recent developments in necroptosis, pyroptosis, ferroptosis, and cuproptosis research [J] . J Hematol Oncol, 2022, 15(1):174.
[56] Badgley M A, Kremer D M, Maurer H C, et al. Cysteine depletion induces pancreatic tumor ferroptosis in mice [J] . Science, 2020, 368(6486):85-89.
[57] Yu X, Long Y C. Crosstalk between cystine and glutathione is critical for the regulation of amino acid signaling pathways and ferroptosis [J] . Sci Rep, 2016, 6(30033.
[58] Ubellacker J M, Tasdogan A, Ramesh V, et al. Lymph protects metastasizing melanoma cells from ferroptosis [J] . Nature, 2020, 585(7823):113-118.

[59] Dai E, Han L, Liu J, et al. Autophagy-dependent ferroptosis drives tumor-associated macrophage polarization via release and uptake of oncogenic KRAS protein [J] . Autophagy, 2020, 16(11):2069-2083.

[60] Dai E, Han L, Liu J, et al. Ferroptotic damage promotes pancreatic tumorigenesis through a TMEM173/STING-dependent DNA sensor pathway [J] . Nat Commun, 2020, 11(1):6339.

[61] Wang Y, Wei Z, Pan K, et al. The function and mechanism of ferroptosis in cancer [J] . Apoptosis, 2020, 25(11-12):786-798.

[62] Sun X, Niu X, Chen R, et al. Metallothionein-1G facilitates sorafenib resistance through inhibition of ferroptosis [J] . Hepatology, 2016, 64(2):488-500.

[63] Kim E H, Shin D, Lee J, et al. CISD2 inhibition overcomes resistance to sulfasalazine-induced ferroptotic cell death in head and neck cancer [J] . Cancer Lett, 2018, 432(180-190.

[64] Roh J-L, Kim E H, Jang H J, et al. Induction of ferroptotic cell death for overcoming cisplatin resistance of head and neck cancer [J] . Cancer Lett, 2016, 381(1):

[65] Wang W, Green M, Choi J E, et al. CD8+ T cells regulate tumour ferroptosis during cancer immunotherapy [J] . Nature, 2019, 569(7755):270-274.

[66] Lang X, Green M D, Wang W, et al. Radiotherapy and Immunotherapy Promote Tumoral Lipid Oxidation and Ferroptosis via Synergistic Repression of SLC7A11 [J] . Cancer Discov, 2019, 9(12):1673-1685.

[67] Zhang Z, Lu M, Chen C, et al. Holo-lactoferrin: the link between ferroptosis and radiotherapy in triple-negative breast cancer [J] . Theranostics, 2021, 11(7):3167-3182.

[68] Lei G, Mao C, Yan Y, et al. Ferroptosis, radiotherapy, and combination therapeutic strategies [J] . Protein Cell, 2021, 12(11):836-857.

[69] Wu Q, Chen Z, Ding Y, et al. Protective effect of traditional Chinese medicine on non-alcoholic fatty liver disease and liver cancer by targeting ferroptosis [J] . Front Nutr, 2022, 9(1033129.

[70] Guan Q, Guo R, Huang S, et al. Mesoporous polydopamine carrying sorafenib and SPIO nanoparticles for MRI-guided ferroptosis cancer therapy [J] . J Control Release, 2020, 320(392-403.